

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

102

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

DE MEDEIROS François Charles Denis

Né le 18 Septembre 1940 à BOUAKE (Côte d'Ivoire)

Ancien externe des Hopitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

19 70

LES ACIDES GRAS LIBRES A JEUN CHEZ L'OBESE ET
CHEZ LE DIABETIQUE : TENTATIVE D'ETABLISSEMENT DES
CORRELATIONS AVEC LE POIDS D'UNE PART ET LA MOYENNE
GLYCEMIQUE AU COURS DE L'H.P.O. D'AUTRE PART.

- A PROPOS DE 116 OBSERVATIONS -

Président : M. HENRI BOUR ,Professeur

LE PLAN FRANCAIS 12 Rue Pierre Brossolette - 92 Levallois -

MINUTES OF THE BOARD OF DIRECTORS

1910

1911

MINUTES

1912

1913

1914

1915

RESOLUTIONS ADOPTED AT THE MEETING OF THE BOARD OF DIRECTORS HELD AT THE CITY OF NEW YORK ON THE 15TH DAY OF JANUARY 1915

RESOLUTIONS ADOPTED AT THE MEETING OF THE BOARD OF DIRECTORS HELD AT THE CITY OF NEW YORK ON THE 15TH DAY OF JANUARY 1915

RESOLUTIONS ADOPTED AT THE MEETING OF THE BOARD OF DIRECTORS HELD AT THE CITY OF NEW YORK ON THE 15TH DAY OF JANUARY 1915

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

DE MEDEIROS François Charles Denis

Né le 18 Septembre 1940 à BOUAKE (Côte d'Ivoire)

Ancien externe des Hopitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 19

LES ACIDES GRAS LIBRES A JEUN CHEZ L'OBÈSE ET
CHEZ LE DIABÉTIQUE : TENTATIVE D'ÉTABLISSEMENT DES
CORRELATIONS AVEC LE POIDS D'UNE PART ET LA MOYENNE
GLYCEMIQUE AU COURS DE L'H.P.O. D'AUTRE PART.

- A PROPOS DE 116 OBSERVATIONS -

Président : M. HENRI BOUR ,Professeur

LE PLAN FRANÇAIS 12 Rue Pierre Brossolette - 92 Levallois -

A mon Père

le docteur Christophe de MEDEIROS

Tu nous a appris à aimer profondément
ce métier. Tu as été pour nous un
soutien, un guide durant toutes nos
études.

Puisse ce modeste travail te montrer
que tes efforts n'ont pas été vains.

A ma Mère

faible témoignage de ma profonde tendresse.

"Je sens trop ce que tu vaux pour ne
pas t'aimer chaque jour davantage"

Félix LOPE de VEGA

(1502 - 1635)

A mes Frères, A mes Soeurs

A leurs Epouses et Epoux

Avec toute mon affection.

A la Mémoire de mes Grands-Parents

A la Mémoire de mon Oncle

le docteur Francisco de MEDEIROS

A mes Oncles, A mes Tantes

A mes Amis

A notre président de thèse

Monsieur le Professeur Henri BOUR
clinique médicale de l'Hôtel-Dieu

Le privilège d'avoir été son externe nous a fait apprécier la qualité de son sens clinique, l'étendue de ses connaissances et la clarté de son enseignement.

En nous faisant le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse dont nous lui faisons hommage, il renforce des liens de respectueuse reconnaissance et de déférente sympathie.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550207_0035

A Monsieur le docteur Bernard GUY-GRAND
Assistant des Hôpitaux de Paris
clinique médicale de l'Hôtel-Dieu

Qui nous a inspiré ce travail, nous
a guidé et encouragé avec bienveillance
dans sa réalisation.

Nous le prions de trouver ici
l'expression de notre respectueuse
admiration et de notre profonde
gratitude.

A nos Maîtres des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Professeur BOUR
Monsieur le Professeur MONSAINGEON
Monsieur le Professeur BOUVIER
Monsieur le Professeur Guy ALBOT
Monsieur le Professeur AUSSANNAIRE
Monsieur le Docteur MARKOVITS
Monsieur le Docteur LALANE
Monsieur le Docteur DEPIERRE

Qui nous ont ouvert les portes de
leurs services, prodigué leur
enseignement, aidé de leurs conseils.
Nous leur devons notre formation.

I N T R O D U C T I O N

L'élévation du taux plasmatique des acides gras libres (A.G.L) à jeun chez le diabétique est un fait pathologique maintenant certain, notamment depuis les travaux de HALES et RANDLE (26,44). Depuis que ces auteurs ont mis en évidence cette anomalie chez le diabétique comme chez le sujet normal dans certaines circonstances physiologiques telles que le jeûne glucidique, un grand nombre d'études ont été entreprises pour tenter d'en préciser les modalités et d'en comprendre la signification pathologique (8, 24, 39, 40, 58, 65).

Notamment la mise en évidence par les mêmes auteurs d'un antagonisme entre la consommation musculaire du glucose et des acides gras a soulevé la question non résolue du rôle pathogénique éventuel d'une élévation de la lipacidémie dans l'insuffisance d'utilisation périphérique du glucose qui caractérise le diabète et représente peut-être un des aspects de l'insulino résistance observée dans certains diabètes non insulino dépendants.

L'étude du comportement des A.G.L. dans l'obésité a fourni longtemps matière à controverse, notamment parce que les malades étudiés n'étaient pas nettement classés en fonction de la présence ou de l'absence de troubles de la glycorégulation. Ainsi la notion d'une élévation du taux plasmatique des A.G.L. à jeun dans l'obésité s'est-elle répandue bien que certains auteurs aient pu montrer qu'on ne la retrouvait que lorsque l'obésité s'associait à un diabète au moins latent (5Bis, 11, 22, 24, 58).

Mettant à profit les dosages des A.G.L. obtenus au temps 0 (zéro) d'une hyperglycémie chez 116 malades du service du professeur BOUR, nous avons tenté d'établir les corrélations entre ce taux et le caractère plus ou moins pathologique de la glycorégulation, de même qu'avec le poids ; en effet un récent travail de BAGDADE et COL (5Bis) ayant montré que les A.G.L. et le poids ne sont en corrélation que chez le diabétique et qu'une liaison de même nature avec l'aire de la courbe d'HPO n'est visible que chez les obèses, et qu'ainsi il apparaît que l'obésité seule n'élève pas les A.G.L., il nous est apparu important de vérifier ces faits. Si l'obésité seule est incapable d'élever les A.G.L., en absence d'un diabète, tout rôle pathogénique est exclu pour ces derniers dans la production du diabète de l'obèse qui on le sait est très fréquent. D'ailleurs sous charge en glucose, la lipolyse du tissu adipeux se laisse très généralement bien freiner chez le diabétique, sauf lorsque la carence insulinique est manifeste et grossière (24, 58). Loin d'être une cause de "l'hyperinsulinisme" inefficace relatif de l'obèse diabétique (64), l'élévation des A.G.L. devient alors un reflet d'une carence au moins relative en insuline, carence que l'on a de plus en plus tendance, dans une optique uniciste de la maladie diabétique, à considérer comme le dénominateur commun du diabète sucré quelque soit la forme clinique.

D O N N E E S P H Y S I O L O G I Q U E S

Les A.G.L. plasmatiques (A.G.L.P.) représentent la forme de transport et de distribution du fuel lipidique aux différents tissus. L'usage a consacré ce terme (Free Fatty Acid ou F.F.A. en anglais bien qu'ils soient liés à l'albumine plasmatique qui les véhicule. Ce qui est "libre", c'est leur fonction acide (COOH) ce que traduit l'expression acides gras non estérifiés (A.G.N.E. ou en anglais N.E.F.A.) plus conforme à la réalité mais moins employée. Leur taux dans le plasma ou le sérum à jeun est très faible, entre 200 et 700 microéquivalents par litre, selon la méthode de dosage et les individus, soit un peu plus de 100mg par litre pour une lipidémie totale de 6 à 7g par litre.

L'importance métabolique des A.G.L. résulte de la rapidité de leur taux de renouvellement (turn over) qui est de l'ordre de deux à trois minutes, si bien qu'environ 200 grammes d'acides gras transitent chaque jour dans le plasma et sont pour une part oxydés.

Le taux sanguin des A.G.L. résulte d'un équilibre dynamique entre la quantité déversée (influx) dans la circulation à partir des sites de réserve (tissu adipeux) et la quantité utilisée (efflux) par les organes qui les consomment (foie, muscle). A priori une variation du taux des A.G.L. peut résulter d'une variation en plus ou en moins, aussi bien de l'efflux que de l'influx, de même que les variations en sens inverse de ces paramètres peuvent modifier le taux de renouvellement sans altérer le taux circulant. Une simple mesure de celui-ci ne permettrait donc pas de préjuger du mécanisme responsable d'une éventuelle variation.

En fait seul l'influx d'A.G.L. dans le plasma est soumis à un mécanisme de régulation métabolique et hormonal, la captation par les tissus étant simplement proportionnelle au taux circulant (sauf peut-être au cours de l'exercice musculaire). On considère donc généralement que les variations en plus ou en moins du taux des A.G.L. sont le reflet des variations de même sens de leur production.

CYCLE METABOLIQUE DES A.G.L.

Ils tirent leur origine presque exclusive des triglycérides de réserve contenus dans l'adipocyte du tissu adipeux.

La libération des A.G.L. par l'adipocyte est directement proportionnelle à la taille de leur pool intracellulaire, lui-même résultat de deux mécanismes inverses : lipolyse qui produit des A.G.L. et du glycérol et resynthèse qui reforme les triglycérides (T.G.).

La lipolyse des T.G. intracellulaires s'effectue sous l'influence d'une triglycéride lipase activée par l'A.M.P. cyclique. Diverses hormones : catecholamines, glucagon, thyroxine, cortisone, hormone de croissance exercent, de façon variable avec les espèces, une action stimulante sur la lipolyse, certains en augmentant la formation de l'A.M.P. cyclique dans la cellule (12). Les stress, les émotions tous les stimuli du système sympathique accroissent considérablement la lipolyse par l'intermédiaire des catecholamines. La caféine, la théophylline augmentent également la teneur en A.M.P. cyclique en réduisant son catabolisme. L'insuline, les prostaglandines, l'acide nicotinique inhibent la lipolyse en réduisant l'A.M.P. cyclique. Toute diminution de la lipolyse tendra à abaisser le taux des A.G.L.P., si elle n'est pas compensée par une diminution de la réestérification.

La réestérification des A.G.L. en triglycérides nécessite de l'alphaglycérophosphate en provenance directe de la glycolyse car l'adipocyte ne peut phosphoryler le glycérol libéré par la lipolyse (au contraire du foie). Ainsi toute augmentation du métabolisme glucidique, charge en glucose et action de l'insuline, entraînera une augmentation de la réestérification et une diminution de la libération des A.G.L., donc de leur taux circulant.

Une fois libérés, les A.G.L. sont captés par les organes qui les utilisent :

- Le myocarde et le muscle squelettique dans lesquels ils pénètrent par un mécanisme passif, leur captation étant fonction de leur taux circulant, les transforment en CO_2 et en énergie. Au cours de l'exercice musculaire à jeun 40 à 50% environ de l'énergie consommée provient des A.G.L. captés directement dans la circulation (28). Les A.G.L. non oxydés pourraient être réestérifiés et mis en réserve provisoire dans le muscle par des mécanismes encore mal connus (29).

In vitro (26) comme in vivo (51), il est possible de mettre en évidence un antagonisme entre la consommation musculaire du glucose et celle des A.G.L. : l'augmentation des A.G.L. (et des corps cétoniques) inhibe la pénétration du glucose et la glycolyse à tous les niveaux : l'alimentation glucidique réduit la captation des A.G.L. en diminuant leur libération du tissu adipeux. Ces faits sont à la base du "cycle glucose - acides gras" de RANDLE et HALES.

- Le foie transforme les A.G.L. en énergie, CO_2 ou corps cétoniques.

Lorsque la disponibilité en A.G.L. dépasse les possibilités métaboliques du foie, les A.G.L. excédentaires (qu'ils proviennent d'une captation ou d'une formation intrahépatique à partir du glucose) sont transformés en triglycérides et excrétés sous forme de pré - β - lipoprotéïnes dans la circulation générale. Tout accroissement des A.G.L. circulants ou de la lipogénèse glucidique tend à augmenter la triglycéridémie par le biais de ce mécanisme.

Les triglycérides ainsi reformés sont épurés du plasma par le tissu adipeux ; le mécanisme de cette captation périphérique ferait intervenir une hydrolyse préalable par la lipoprotéïne lipase héparino sensible dont la production par l'adipocyte est renforcée par le glucose et l'insuline.

Au total il existe un véritable cycle métabolique des A.G. dans l'organisme dont chaque étape est marquée par une interférence avec le glucose et l'insuline.

L'étape la plus importante se situe au niveau du tissu adipeux qui assure un rôle régulateur majeur.

La signification métabolique d'un taux élevé des A.G.L.P. à jeun n'est pas univoque, surtout lorsqu'elle reproduit, comme c'est le cas chez l'obèse diabétique, en présence de quantités supra-normales d'insuline plasmatique ; il est difficile de dire si cette élévation est primitivement en rapport avec une résistance de l'adipocyte à l'insuline, avec une anomalie primitive de l'insuline, ou encore à une insuffisance en insuline relative au nombre et à la taille accrues des adipocytes, ou enfin à l'excès de masse adipeuse.

L'essai de corrélation que nous avons entrepris, a pour but d'apporter des arguments en faveur d'une ou de plusieurs de ces hypothèses.

M A T E R I E L E T M E T H O D E S

A - METHODES d'ANALYSE -

Les sujets à jeun depuis la veille au soir sont installés dans une chambre au calme, en décubitus dorsal. Les jours qui ont précédés l'examen, ils ont reçu un régime équilibré contenant 250g de glucides environ (exception faite pour quelques sujets présentant une hypertriglycémie).

Un trocard muni d'un mandrin est placé dans une veine d'un des bras ; au temps 0 (zéro), on fait avaler au sujet 45g de glucose par mètre carré de surface corporelle dissoute dans 250 ml d'eau. Des prélèvements de sang veineux sont faits grace au trocard, aux temps : -15, 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, et 300 minutes.

Le glucose est dosé sur le sang total prélevé sur héparine, par la méthode à la glucose oxydase après défécation préalable à l'acétate d'uranyle.

Le taux des A.G.L. a été évalué par la méthode colorimétrique de DUMCOMBE (17) sur le plasma des sujets après centrifugation immédiate à + 4°C, et congélation à - 20°C. Le dosage a été réalisé dans les 48 heures au maximum après le prélèvement.

Les triglycérides sont déterminés par la méthode directe de VAN HANDLE et ZILVERSMIT (60) sur plasma après centrifugation immédiate à + 4°C et congélation à - 20°C, dosage pratiqué comme pour les A.G.L., 48 heures au maximum après le prélèvement.

Les effets de la conservation dans les conditions précitées n'entraînent pas de modification des A.G.L. et des T.G. ainsi qu'il a été vérifié dans le laboratoire de la clinique médicale (25).

B - CRITERES de CLASSIFICATION -

Les malades ont été divisés en plusieurs catégories selon leur glycorégulation et leur poids.

a) - F FONCTION de l'H.P.O. : suivant les critères de FAJANS et CONN(18bis) ont été classés diabétiques tous les sujets qui présentaient au moins 2 des critères suivants :

- glycémie $>$ 1g/l à jeun
- glycémie $\geq$ 1,60g/l au temps 60 mn
- glycémie $\geq$ 1,40g/l au temps 90 mn
- glycémie $\geq$ 1,20g/l au temps 120 mn

Les sujets classés comme non diabétiques sont ceux qui présentaient des glycémies inférieures à 1,60g/l au temps 60 mn et à 1,10g/l au temps 120 mn.

Tous les sujets n'entrant pas dans l'une des 2 catégories ci-dessus définies ont été éliminés de même que certains qui présentaient une hypoglycémie réactive (c'est à dire lorsqu'un des dosages de la glycémie a été trouvé inférieur à 0,60g/l au cours de l'H.P.O.).

Pour obtenir un paramètre simple permettant de juger l'ensemble des valeurs de la glycémie obtenues au cours de l'H.P.O., nous avons calculé la moyenne glycémique de chaque courbe (sans compter la glycémie du temps - 15). Cette valeur arbitraire, n'a pas servi à la classification des sujets ; elle a été utilisée pour le calcul des corrélations (cf plus loin).

b) - EN FONCTION du POIDS : Nous avons considéré comme obèses, tous les sujets présentant un poids supérieur à 120% du poids théorique idéal déterminé en fonction du sexe, de la taille, en tenant compte du squelette moyen (54).

Les sujets non obèses de notre classification ont un poids inférieur à 120% du poids théorique idéal.

c) - EN FONCTION des T.G. : Les sujets hypertriglycéridémiques (HTG) sont ceux qui présentaient à jeun des T.G. $>1,50\text{g/l}$.

C - GROUPES ETUDIES -

Les 116 malades qui ont servi à notre étude, ont été classés en fonction des critères précédents en plusieurs groupes :

1) - GROUPE TEMOIN NORMAL :

11 sujets non obèses présentaient une glycorégulation normale. Ceux sont pour la plupart des sujets qui ont été hospitalisés ou suivis à la consultation pour une maladie intercurrente bénigne. L'épreuve a été faite à leur guérison. Ce groupe comprend 9 hommes et 2 femmes, leur âge varie entre 16 et 62 ans (âge moyen : 33 ans). 2 présentaient des antécédents familiaux lointains d'obésité, par contre aucun n'avait d'antécédent de diabète.

2) - GROUPE des OBESES à GLYCOREGULATION NORMALE :

13 sujets entrent dans ce groupe qui comprend 11 femmes et 2 hommes dont l'âge est compris entre 14 et 65 ans (âge moyen : 29 ans). Tous ces sujets étaient, soit hospitalisés, soit suivis à la consultation pour obésité. Tous présentaient des antécédents familiaux d'obésité mais aucun n'avait d'antécédent de diabète. L'épreuve a été pratiquée avant toute thérapeutique amaigrissante.

3) - GROUPE des DIABETIQUES NON OBESES :

30 sujets non obèses présentaient un diabète en fonction des critères précédents. Ce groupe comprend 25 hommes et 5 femmes dont l'âge est compris entre 18 et 77 ans (âge moyen : 43 ans). 5 présentaient des antécédents de diabète, les 25 autres n'avaient pas d'antécédent diabétique connu. L'épreuve a été pratiquée avant toute thérapeutique antidiabétique.

4) - GROUPE des OBESES DIABETIQUES :

Ce groupe comprend 50 malades, dont 28 hommes et 22 femmes âgés entre 15 et 70 ans (âge moyen : 47 ans). Parmi ce groupe, 13 présentent des antécédents familiaux de diabète et d'obésité, 21 présentent des antécédents d'obésité, 8 n'avouent aucun antécédent, 8 autres ont des antécédents non élucidés. L'épreuve a été pratiquée avant toute thérapeutique qu'elle soit amaigrissante ou antidiabétique.

5) - GROUPE des HYPERTRIGLYCERIDEMIES :

12 sujets présentaient des T.G. à jeun supérieurs à 1,50g/l, groupe composé uniquement d'hommes âgés de 20 à 58 ans (âge moyen : 41 ans). Ce groupe comprend 4 diabétiques non obèses, 2 obèses diabétiques, 3 obèses non diabétiques, 3 non obèses et non diabétiques. L'H.P.O. a été faite chez certains d'entre eux après une réduction partielle de l'hyperlipidémie par un régime restrictif en hydrate de carbone. Les malades de ce groupe n'ont pas été incorporés dans les groupes précédents.

De plus, pour disposer de groupes plus importants nous avons classé 104 malades (les hypertriglycéridémiques exclus) d'abord en fonction du Poids :

sujets "obèses" et "non obèses", quelle que soit leur glycorégulation,

puis en fonction de la Glycorégulation :

sujets "diabétiques" ou non quelque soit leur poids.

On a ainsi obtenu 4 nouveaux groupes :

- 41 SUJETS SONT "NON OBESES" quelle que soit leur glycorégulation. Ce groupe comprend les 11 sujets non obèses à glycorégulation normale et les 30 sujets diabétiques non obèses. Leur âge moyen est de 40 ans, leur poids moyen est à 99,9% du poids théorique idéal, leur glycémie moyenne est de 1,40g/l.

- 63 SUJETS SONT "OBESES" quelle que soit la glycorégulation. Ce groupe comprend les 13 sujets obèses non diabétiques et les 50 sujets obèses diabétiques. Leur âge moyen est de 43 ans, leur poids moyen est de 158%, leur glycémie moyenne est de 1,32g/l.

- 24 SUJETS SONT "NON DIABETIQUES " quelle que soit leur poids. Ce groupe comprend les 11 sujets non obèses à glycorégulation normale et les 13 sujets obèses non diabétiques. Leur âge moyen est de 31 ans, leur poids moyen est de 133,5%, leur glycémie moyenne est de 0,98g/l.

- 80 SUJETS SONT "DIABETIQUES" quel que soit leur poids. Ce groupe comprend les 30 sujets non obèses diabétiques et les 50 sujets obèses diabétiques. Leur âge moyen est de 45 ans, leur poids moyen 135,5%, leur glycémie moyenne est de 1,47g/l.

D - ETABLISSEMENT des CORRELATIONS -

1) - Nous avons tenté d'établir des corrélations statistiques pour chaque groupe entre le taux d'A.G.L. à jeun et le poids d'une part, entre le taux d'A.G.L. à jeun et la moyenne glycémique d'autre part.

- a) Le taux d'A.G.L. à jeun dans les différents groupes. Nous avons pris la valeur au temps - 15 mn qui n'est pas la même qu'au temps 0 (zéro).

En effet entre le premier prélèvement témoin effectué 15 mn avant l'ingestion du glucose et le second fait juste avant celui-ci, on observe dans presque tous les cas une augmentation du taux des A.G.L. sans variation concomitante de la glycémie (8,24). Les valeurs moyennes de chaque groupe ont été comparées deux à deux.

- b) Le Poids a été exprimé en pour cent du poids théorique idéal déterminé comme il a été indiqué ci-dessus.
- c) La moyenne glycémique a été établie à partir des différentes valeurs de la glycémie au cours de l'H.P.O. (glycémie au temps - 15 mn exclus).

2) - CALCULS STATISTIQUES - Notre étude a eu recours à différents calculs statistiques, pour établir les moyennes de chaque groupe et les comparer entre elles, pour calculer les écarts types et enfin, pour établir des corrélations entre les différents paramètres ci-dessus énoncés.

- a) Les moyennes arithmétiques ont été établies pour chaque groupe aussi bien pour le poids, la moyenne glycémique et le taux d'A.G.L. à jeun.
- b) L'écart type a été calculé par la formule :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum x^2 - n\bar{x}^2}{n - 1}}$$

$\sum x^2$ représente la somme des carrés des différentes valeurs considérées au sein d'un même groupe pour un paramètre donné.

n représente le nombre de sujets présents dans le groupe.

$\bar{x}$ représente la moyenne arithmétique du paramètre pour un groupe déterminé.

c) Comparaison de 2 valeurs simples.

Pour déterminer s'il existe entre 2 valeurs simples une différence statistiquement significative il a été nécessaire de calculer t par la formule :

$$t = \frac{\bar{x}_A - \bar{x}_B}{\sqrt{\frac{S^2}{na} + \frac{S^2}{nb}}}$$

$\bar{x}_A$ et $\bar{x}_B$ étant les 2 valeurs simples à comparer.
 na et nb le nombre de sujets de chaque groupe.
 S^2 est calculer suivant la formule :

$$S^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x}_a)^2 + \sum (x_i - \bar{x}_b)^2}{na + nb - 2}$$

A partir de t on détermine p . p est donné par les tables en fonction de t et du nombre de cas moins deux ($na + nb - 2$). Pour être statistiquement significatif, p doit être inférieur à 0,05.

On a pu ainsi comparer les différentes moyennes des A.G.L. à jeun obtenues deux à deux.

d) Détermination du coefficient de corrélation entre 2 paramètres dans un même groupe.

Si x et y sont ces 2 paramètres, on détermine r par la formule :

$$r = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{\sqrt{\left[\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n} \right] \left[\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n} \right]}}$$

A partir de r on calcule t par la formule suivante :

$$t = \frac{r}{\sqrt{1 - r^2}} \times \sqrt{n - 2}$$

p nous est donné par les tables en fonction de la valeur de t et du nombre de cas (nombre de sujets composant un groupe) moins un..

Ainsi on a pu déterminer dans chaque groupe s'il existait ($p < 0,05$) ou non ($p > 0,05$) un coefficient de corrélation statistiquement significatif entre A.G.L. à jeun et poids d'une part et entre A.G.L. à jeun et glycémie moyenne d'autre part.

R E S U L T A T S

Les valeurs moyennes de la glycémie, du poids et des A.G.L. à jeun de chaque groupe, de même que les résultats des corrélations A.G.L. - Poids et A.G.L. - Moyenne glycémique, ont été consignés sur des tableaux.

I - VALEURS MOYENNES DES A.G.L. A JEUN, DU POIDS ET DE LA MOYENNE GLYCEMIQUE DANS LES DIFFERENTS GROUPES - (Tableau I)

Signalons que seuls les taux d'A.G.L. à jeun des différents groupes ont été comparés deux à deux de façon systématique.

- a) - CHEZ LE SUJET TEMOIN NORMAL dont le poids moyen est de $94,2\% \pm 11,9\%$ et dont la moyenne glycémique est de $0,96 \pm 0,11\text{g/l}$, on trouve un taux d'A.G.L. à jeun de 232 ± 83 microéquivalents par litre, valeur comparable à celle déjà observée dans la clinique médicale du Professeur BOUR par GUYGRAND (24,25) et par d'autres études (17) mais certains auteurs trouvent des chiffres plus élevés, que les dosages soient faits par les mêmes méthodes (61) ou par d'autres méthodes (15,57).

Il apparait dans notre étude que chez le sujet normal, le taux des A.G.L. à jeun est plus ou moins inférieur à celui des autres groupes considérés et ceci de façon significative.

- b) - LES OBESES NON DIABETIQUES, ayant un poids moyen de $166,9 \pm 49$ pour cent du poids théorique idéal et une glycémie moyenne de $0,99 \pm 0,1\text{g/l}$, ont un taux d'A.G.L. à jeun de 327 ± 89 microéquivalents par litre.

TABLEAU - I

	À.G.L. à jeun		TEMOINS NORMAUX	OBESES non DIABETIQUES	OBESES DIABETIQUES	DIABETIQUES non OBESES	HTG	POIDS MOYEN
TEMOINS NORMAUX	232 ± 83			< 0,01	< 0,0005	< 0,0005	< 0,05	94,2 ± 11,9
OBESES non DIABETIQUES	327 ± 89		< 0,01		< 0,025	< 0,0125	NS	166,9 ± 49
OBESES DIABETIQUES	426 ± 171		< 0,0005	< 0,025		NS	< 0,05	155,9 ± 30,4
DIABETIQUES non OBESES	443 ± 167		< 0,0005	< 0,0125	NS		< 0,025	101,7 ± 11,8
HTG	323 ± 128		< 0,05	NS	< 0,05	< 0,025		117,6 ± 17,6
GLYCEMIE MOYENNE			0,96 ± 0,11	0,99 ± 0,10	1,39 ± 0,26	1,53 ± 0,49	1,14 ± 0,14	
		VALEUR de p.						

T A B L E A U - I

- DANS LES DIFFERENTS GROUPES, VALEURS MOYENNES DES A.G.L. A JEUN, DE LA GLYCEMIE MOYENNE, DU POIDS MOYEN ET LEURS ECARTS TYPES - COMPARAISON DEUX A DEUX DES A.G.L. A JEUN -

- A.G.L. exprimés en microéquivalents par litre -

- POIDS exprimé en pour cent du poids théorique idéal -

- MOYENNE GLYCEMIQUE exprimée en gramme par litre -

Ce taux est supérieur à celui des sujets normaux, résultats en accord avec ceux trouvés par vague (58). Tous les auteurs ne sont pas d'accord sur ce fait. En effet certains auteurs trouvent des chiffres soit identiques (30), soit inférieurs (5Bis) à ceux des sujets normaux.

Chez l'obèse non diabétique, il ressort de notre étude, que le taux d'A.G.L. à jeun reste nettement inférieur à celui des sujets diabétiques, qu'ils soient obèses ou non.

Seul le groupe des hypertriglycéridémiques présente une moyenne d'A.G.L. voisin de celui des obèses non diabétiques.

- c) - LES DIABÉTIQUES qui ont une moyenne glycémique de $1,39 \pm 0,26\text{g/l}$ pour les obèses et de $1,53 \pm 0,49\text{g/l}$ pour les non obèses, dont le poids moyen est de $155,9\% \pm 30,4\%$ pour les obèses et de $101,7\% \pm 11,8\%$ pour les non obèses, présentent les moyennes d'A.G.L. à jeun les plus élevées (426 ± 171 microéquivalents par litre chez l'obèse diabétique, 443 ± 167 microéquivalents par litre chez le diabétique non obèse), et ceci en accord avec les données habituelles de la littérature.

Certains auteurs cependant signalent que l'obésité associée au diabète entraîne une élévation plus importante du taux des A.G.L. à jeun (5bis). Si pour notre part on constate que le diabétique non obèse présente un taux supérieur à celui du diabétique obèse, mais de façon non significative, signalons que ces deux groupes présentent des glycémies moyennes statistiquement différentes ($p < 0,05$), celle du diabétique non obèse étant supérieure à celle du diabétique obèse.

- d) - En considérant le poids sans tenir compte de la glycorégulation on s'aperçoit :
- chez le "maigre", que la glycémie moyenne est de $1,40 \pm 0,27\text{g/l}$, que le poids moyen du groupe est de $99,9\% \pm 12,7\%$ et que le taux moyen d'A.G.L. à jeun est de 387 ± 176 microéquivalents par litre.
 - chez "l'obèse", la moyenne glycémique est de $1,32 \pm 0,3\text{g/l}$, le poids moyen est de $158\% \pm 34,7\%$ du poids théorique idéal et le taux d'A.G.L. à jeun est de 405 ± 163 microéquivalents par litre.

Ces deux groupes ne diffèrent que par leur poids moyen. En effet si "l'obèse" présente un taux d'A.G.L. à jeun légèrement supérieur à celui du sujet "non obèse" la différence n'est pas statistiquement significative. Signalons aussi que le "maigre" présente une glycémie moyenne supérieure à celle du sujet "obèse".

- e) - Plus intéressant à considérer c'est la classification tenant compte de la glycorégulation tout en négligeant le poids. Ainsi :
- Les sujets "non diabétiques" présentent une moyenne glycémique de $0,98 \pm 0,11\text{g/l}$, un poids moyen de $133,5\% \pm 52,2\%$ du poids théorique idéal, un taux d'A.G.L. à jeun de $283 \pm 97,3$ microéquivalents par litre.
 - Les sujets "diabétiques" présentent une moyenne glycémique de $1,47 \pm 0,37\text{g/l}$, un poids moyen de $135,5\% \pm 36,2\%$ du poids théorique idéal, un taux d'A.G.L. à jeun de 435 ± 162 microéquivalents par litre.

Ces deux groupes ont des poids moyens voisins.

T A B L E A U - II

	nombre de Sujets	A.G.L.	POIDS	r	p
TEMOINS NORMAUX	11	232	94,2	0,57	$\leq 0,05$
OBESES NON DIABETIQUES	13	327	166,9	0,30	NS ($> 0,05$)
OBESES DIABETIQUES	50	426	155,9	- 0,016	NS
DIABETIQUES NON OBESES	30	443	101,7	0,091	NS
HTG	12	323	117,6	0,15	NS

- CORRELATIONS POIDS - A.G.L. DANS LES DIFFERENTS GROUPES
DE LA CLASSIFICATION QUI TIENT COMPTE A LA FOIS DE
L'H.P.O. ET DU POIDS -

Nous avons fait figurer sur ce Tableau le taux
moyen des A.G.L. à jeun exprimé en microéquivalents par litre
et le poids moyen exprimé en pour cent du poids théorique
idéal, ceci pour chaque groupe.

T A B L E A U - III

	nombre de Sujets	A.G.L.	POIDS	r	p
"MAIGRES"	41	387	99,9	0,22	NS
"OBESES"	63	405	158	0,02	NS

- CORRELATIONS A.G.L. POIDS DANS LES DEUX GROUPES DE LA
CLASSIFICATION TENANT COMPTE SEULEMENT DU POIDS -

Nous avons fait figurer sur ce Tableau le taux
moyen des A.G.L. à jeun exprimé en microéquivalents par litre
et le poids moyen exprimé en pour cent du poids théorique idéal.

Les sujets "diabétiques" ont un taux d'A.G.L. à jeun supérieur à celui des sujets "non diabétiques" et la différence est statistiquement significative ($p < 0,0005$).

Toutefois, il faut souligner l'extrême variabilité du taux des A.G.L. à jeun au sein d'un même groupe.

II - CORRELATIONS A.G.L. - POIDS -

- 1) - Les corrélations entre A.G.L. à jeun et poids obtenues, pour chacun des cinq groupes de la classification qui tient compte à la fois de la glycorégulation et du poids, sont consignées sur le tableau II.

Il existe une corrélation chez les sujets normaux ($r = 0,57$, $p < 0,05$), mais non chez le diabétique qu'il soit obèse ou non ; par contre il faut signaler chez l'obèse non diabétique que le coefficient de corrélation entre A.G.L. et poids ($r = 0,30$, $p > 0,05$) est à la limite de la signification statistique.

- 2) - Considérons maintenant les "obèses" et les "non obèses" sans tenir compte de la glycorégulation (tableau III). On s'aperçoit qu'il n'existe aucune corrélation entre A.G.L. à jeun et poids dans ces deux groupes.
- 3) - Si l'on considère les groupes de "diabétiques" et de "non diabétiques", qu'ils soient obèses ou non (tableau IV), on constate qu'il existe une corrélation franche entre A.G.L. à jeun et poids chez les sujets "non diabétiques" ($r = 0,54$, $p < 0,005$) mais non chez les diabétiques.

T A B L E A U - IV

	nombre de Sujets	A.G.L.	POIDS	r	p
"NON DIABETIQUES"	24	283	133,5	0,54	$< 0,005$
"DIABETIQUES"	80	435	135,5	- 0,03	NS

- CORRELATIONS A.G.L. - POIDS DANS LES DEUX GROUPES DE
LA CLASSIFICATION QUI TIENT COMPTE SEULEMENT DE LA
GLYCOREGULATION -

Sur ce Tableau figure le taux moyen des A.G.L. à
jeun exprimé en microéquivalents et le poids moyen exprimé en
pour cent du poids théorique idéal obtenus pour ces deux groupes.

T A B L E A U - V

	nombre de Sujets	A.G.L.	Moyenne Gly.	r	p
TEMOINS NORMAUX	11	232	0,96	0,18	NS
OBESES NON DIABETIQUES	13	327	0,99	- 0,15	NS
OBESES DIABETIQUES	50	426	1,39	0,13	NS
DIABETIQUES NON OBESES	30	443	1,53	0,24	NS
HTG	12	323	1,14	0,57	< 0,05

- CORRELATIONS : A.G.L. - MOYENNE GLYCEMIQUE DANS LES
DIFFERENTS GROUPES DE LA CLASSIFICATION QUI TIENT
COMPTE A LA FOIS DE L'H.F.O. ET DU POIDS -

Nous avons fait figurer sur ce Tableau le taux
moyen des A.G.L. à jeun exprimé en microéquivalents par litre
et la moyenne glycémique exprimée en g/l. Ceci pour chaque
groupe.

III - CORRELATIONS A.G.L. - GLYCEMIE MOYENNE -

- 1) - Les résultats trouvés pour les 5 groupes établis en considérant à la fois l'H.P.O et le poids sont consignés sur le tableau V.

Il n'existe pas de corrélation entre A.G.L. et glycémie moyenne chez le sujet normal, chez l'obèse non diabétique, chez le diabétique obèse ou non.

Par contre il existe une corrélation A.G.L. glycémie moyenne chez les sujets présentant une hypertriglycéridémie ($r = 0,57$, $p < 0,05$).

- 2) - En considérant les sujets "obèses" et les sujets "non obèses" sans tenir compte de la glycorégulation (tableau VI) :

On s'aperçoit qu'il existe une corrélation très forte chez les "non obèses" ($r = 0,43$, $p < 0,0025$) entre A.G.L. et moyenne glycémique. Mais cette corrélation n'existe pas chez les "obèses". Ce résultat est surprenant puisqu'au paragraphe précédent nous ne trouvions pas ce type de corrélation chez les sujets normo pondéraux, diabétiques ou pas.

- 3) - Chez les sujets "diabétiques" et chez les sujets "non diabétiques" quel que soit leur poids (tableau VII)
On constate qu'il n'existe pas de corrélation entre A.G.L. et glycémie moyenne dans aucun de ces deux groupes.

EN RESUME, NOUS OBSERVONS :

- 1) - Le taux des A.G.L. à jeun est plus élevé dans tous les groupes pathologiques étudiés que chez les sujets normaux, il en est de même pour le groupe des obèses à glycorégulation normale pour lequel l'élévation des chiffres moyens est modérée.

T A B L E A U - VI

	nombre de Sujets	A.G.L	Moyenne Gly.	r	p
"MAIGRES"	41	387	1,40	0,43	<0,0025
"OBESES"	63	405	1,32	0,20	NS

- CORRELATIONS A.G.L. - MOYENNE GLYCEMIQUE DANS LES DEUX
GROUPES DE LA CLASSIFICATION TENANT COMPTE SEULEMENT
DU POIDS -

Nous avons fait figurer sur ce Tableau : le taux
moyen des A.G.L. à jeun exprimé en microéquivalents par litre
et la moyenne glycémique exprimée en g/l obtenus pour les
deux groupes.

T A B L E A U - VII

	nombre de Sujets	A.G.L.	Moyenne Gly.	r	p
"NON DIABETIQUES"	24	283	0,98	0,11	NS
"DIABETIQUES"	80	435	1,47	0,14	NS

- CORRELATIONS A.G.L. - MOYENNE GLYCEMIQUE DANS LES DEUX
GROUPES DE LA CLASSIFICATION QUI TIENT COMPTE
UNIQUEMENT DE LA GLYCOREGULATION -

Sur ce Tableau figure le taux moyen des A.G.L. à
jeun exprimé en microéquivalents par litre et la moyenne
glycémique exprimée en g/l obtenus pour les deux groupes.

L'écart le plus important est obtenu lorsque l'on compare les sujets à glycorégulation normale et les diabétiques.

- 2) - Nous observons une corrélation positive et significative entre A.G.L. à jeun et le poids que chez les témoins normaux et chez les "non diabétiques" (obèses ou non).
- 3) - Il n'y a de corrélation positive et significative entre A.G.L. à jeun et moyenne glycémique que chez les sujets "non obèses" qu'ils soient diabétiques ou non.

DISCUSSION ET COMMENTAIRES

A - METHODOLOGIE -

1) - DOSAGE DES A.G.L. -

Les méthodes de dosage des A.G.L. varient selon les auteurs et donnent des chiffres dissemblables (16, 57) :

- La titrimétrie selon DOLE (16) est d'autant moins spécifique que le plasma étudié est plus pathologique notamment dans le diabète.
- La titrimétrie selon TROUT (57) a l'avantage d'être plus spécifique mais c'est une méthode compliquée et les résultats restent plus élevés que ceux obtenus par les méthodes colorimétriques type DUMCOMBE (17), méthodes plus faciles, plus spécifiques mais peut-être beaucoup moins sensibles. C'est cette méthode qui a été adoptée pour sa facilité, même si les valeurs qu'elle donne sont inférieures d'environ 200 à 250 microéquivalents par litre aux valeurs obtenues par la titrimétrie ; elle est utilisée dans beaucoup de laboratoires et ses résultats peuvent être considérés comme valables.

Dans cette étude nous avons utilisé la valeur obtenue au temps - 15 mn afin d'éviter les modifications non spécifiques liées au stress de la simple piqure dont la fréquence et la variabilité d'un malade à l'autre a déjà été souligné (15, 24).

2) - MOYENNE GLYCEMIQUE AU COURS DE l'H.P.O. -

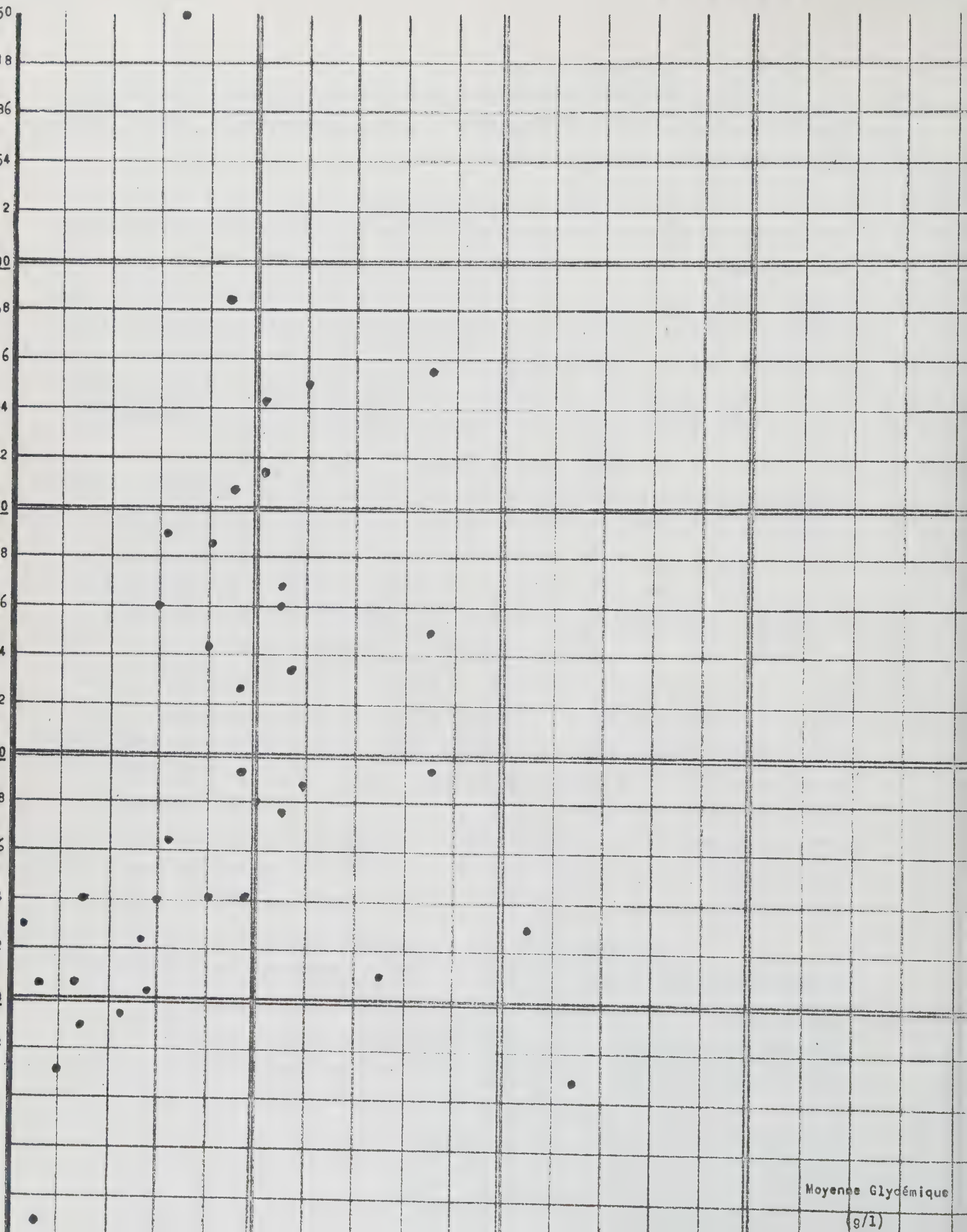
Il existe d'autres méthodes d'exploration de la glycorégulation, en particulier l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse.

Si nous avons opté pour l'hyperglycémie provoquée par voie orale, c'est parcequ'elle est plus pratique, plus courante et d'interprétation plus simple.

Toutefois il faut signaler qu'au cours de l'H.P.O., les doses de glucose administrées lors de l'épreuve varient selon les auteurs. Pour certains la dose de glucose ingérée peut-être une quantité fixe de 50 ou de 100g, pour d'autres cette quantité tient compte du poids ou de la surface corporelle allant de 30 à 100g par mètre carré. L'administration d'une dose de 45g par mètre carré de surface corporelle dissoute dans 250 ml d'eau, adoptée pour notre étude parait être une formule intermédiaire raisonnable.

Au cours de l'H.P.O., la glycorégulation est appréciée en fonction des critères classiques de FAJANS et CONN (18Bis) à peu près universellement admis, tout au moins pour les sujets de moins de 45 ans. Au delà de cet âge, il est vraisemblable que ces critères n'offrent plus de certitude sur la nature pathologique de l'H.P.O., nous les avons néanmoins utilisés faute de critères définis au delà de cet âge et, parceque malgré tout, ils sont l'indice d'une diminution de la tolérance hydrocarbonée, physiologique ou non. D'ailleurs tous nos groupes comportent des sujets âgés et les moyennes d'âge sont du même ordre de grandeur sauf pour les témoins et les obèses à glycorégulation normale. Quoiqu'il en soit, si ces critères peuvent servir à la classification (pathologique ou non) des courbes d'H.P.O., ils ne représentent pas un paramètre quantifiable susceptible de servir à une étude des corrélations.

On peut utiliser la surface inscrite sous la courbe ; cependant cette mesure nécessite une planimétrie relativement difficile. C'est pourquoi nous avons utilisé la moyenne glycémique obtenue en faisant la moyenne arithmétique des différentes valeurs de la glycémie pendant les 5 heures de l'H.P.O.



T A B L E A U - VIII

- GRAPHIQUE REPRESENTANT LA DISTRIBUTION DES SUJETS "MAIGRES" -

- EN ORDONNE : Le taux d'A.G.L. à jeun exprimé en
microéquivalents par litre -

- EN ABSCISSE : La moyenne glycémique exprimée en grammes
par litre.

Dans la mesure où nous avons éliminé les hypoglycémies réactives et les courbes de classement difficile en fonction des critères sus mentionnés, nous pensons que cette méthode, bien que moins précise, reste globalement proportionnelle au degré de perturbation de la glycorégulation. Il faut signaler à ce sujet, que la limite entre diabétique et non diabétique n'est pas franche comme nous le montre le graphique du tableau VIII, certains diabétiques ayant des glycémies moyennes proches de celles de certains sujets à glycorégulation normale.

L'absence de certitude quant aux antécédents familiaux d'un certain nombre de nos malades est une des faiblesses de notre protocole qui peut avoir contribué à biaiser nos calculs. D'ailleurs peu de protocoles dans la littérature échappent à cette critique.

3) - POIDS REEL ET POIDS THEORIQUE IDEAL -

Il est difficile de mettre une barrière nette entre une obésité débutante et un sujet de poids normal.

La limite entre obèse et non obèse varie avec les auteurs, allant de 110 à 130 voire 140% du poids théorique idéal. On voit tout de suite l'importance de la détermination du poids théorique idéal, or celui-ci est donné par de nombreuses formules dont la plus connue et la plus employée est celle de LORENZ (10bis).

Pour notre part, nous nous sommes référé, comme la majorité des auteurs anglo-saxons, à l'étude statistique faite par les compagnies d'assurances américaines (54), en tenant compte du squelette moyen. On obtient d'ailleurs des chiffres voisins de ceux obtenus par la formule de LORENZ non corrigée. Le choix de la valeur 120% est à priori arbitraire, il correspond cependant à la limite supérieure du poids normal selon les tables des compagnies d'assurances.

Un dernier problème se pose à propos du poids. Nos sujets étaient-ils en période de poids stable ou non ?... En effet, la variation de poids peut être une cause d'erreur pour les classifications considérées, quelque soit son sens, sujet en train de maigrir ou en train de grossir. En grande majorité, si nous pouvons dire que nos sujets n'avaient pas une courbe pondérale descendante, il n'est pas possible par contre d'être sur que tous nos malades n'étaient pas en phase d'obésité active. Ce facteur peut être considéré comme une cause éventuelle de biais dans nos statistiques.

B - VALEUR DES A.G.L. A JEUN -

Il ressort de notre étude, que le taux des A.G.L. à jeun est plus élevé dans tous les groupes pathologiques étudiés que chez les sujets normaux.

Si la majorité des auteurs est d'accord avec nous, pour dire que le diabète augmente de façon significative le taux des A.G.L. à jeun, d'énormes contradictions subsistent quant aux chiffres trouvés chez les obèses dont la glycorégulation peut être, avec certitude, considérée comme normale sur la foi d'une H.P.O. Le taux d'A.G.L. à jeun avancé par les différents auteurs y est soit inférieur (5Bis), soit identique (48,64), soit supérieur (58) au taux d'A.G.L. à jeun des sujets normaux.

Les raisons de ces différences peuvent être expliquées par plusieurs faits :

- Inhomogénéité des méthodes de dosage.
- Inhomogénéité des séries de malades en ce qui concerne les critères adoptés pour juger la glycorégulation d'une part, le surpoids moyen des sujets étudiés, les antécédents, le stade et le type de l'obésité, l'âge d'autre part.

- Variation d'un jour à l'autre du taux des A.G.L. chez le même malade.

Il est intéressant de signaler à cet égard, que les résultats moyens obtenus chez les obèses à glycorégulation normale varient selon les séries, même lorsque les résultats proviennent d'un seul laboratoire. Ainsi dans son étude de 68 (24) GUY-GRAND trouvait un taux normal, dans celle de 69 la valeur était légèrement supérieure à la normale, mais la différence n'était pas significative (25). Dans la présente étude provenant du même laboratoire et qui ne diffère des précédentes que par la composition différente du groupe des normaux auxquels les valeurs pathologiques ont été comparées, (notre groupe normal a un taux d'A.G.L.P. un peu faible), nous trouvons des chiffres plus élevés avec une signification statistiquement positive mais faible.

Par conséquent on peut admettre que les A.G.L.P. de l'obèse à glycorégulation normale sont légèrement supérieurs aux valeurs témoins, en accord avec certains auteurs, sans qu'il y ait de commune mesure avec l'élévation observée dès qu'il existe un trouble de la glycorégulation. Le fait que nous mettions en évidence une corrélation entre poids et A.G.L. chez les sujets "non diabétiques" va manifestement dans ce sens et accroît la cohérence de nos résultats.

Si nos deux groupes de diabétiques ont tous deux des A.G.L. manifestement très élevés, ce qui est maintenant une notion classique, retrouvée par tous (18, 24, 61), bien qu'elle manque curieusement dans l'étude de BAGDADE (5Bis), il n'y a pas de différence entre ces 2 groupes. Cependant les moyennes glycémiques ne sont pas identiques dans ces deux échantillons, elle est plus faible chez nos obèses, la différence étant statistiquement significative ($p < 0,05$).

On peut donc supposer puisque nous trouvons par ailleurs une corrélation positive entre la moyenne glycémique et les A.G.L. chez les sujets "maigres", que le surpoids de l'un de ces groupes (obèses diabétiques), est venu masquer les différences qu'il était logique d'attendre en raison de la différence des moyennes glycémiques.

A perturbation égale de la glycorégulation, les obèses auraient donc une lipacidémie plus importante que les non obèses.

C - CORRELATIONS A.G.L. - POIDS, A.G.L. - MOYENNE GLYCEMIQUE -

Nos résultats montrent deux faits essentiels :

- d'une part, il existe une corrélation hautement positive entre le poids et les A.G.L. chez les sujets "non diabétiques" ($p < 0,005$) quel que soit leur poids ; cette corrélation disparaît chez les sujets diabétiques. Elle n'apparaît ni chez les sujets "maigres", ni chez les sujets "obèses". Il est surprenant dans ces conditions qu'on ne retrouve pas cette corrélation chez les obèses non diabétiques alors qu'elle est effectivement présente, bien que plus faible ($p < 0,05$), chez les sujets normaux. Il faut remarquer cependant que chez les obèses non diabétiques, la corrélation obtenue entre le poids et les A.G.L. est très peu supérieure à la probabilité 0,05 et que les tailles relativement réduites de ces deux séries élémentaires expliquent probablement ce fait.

- d'autre part, la corrélation entre A.G.L. et moyenne glycémique est positive chez les sujets "maigres" alors qu'elle est absente dans tous les autres groupes y compris les deux groupes de base (témoins et diabétiques non obèses) qui composent le groupe des "maigres". Cette dernière anomalie statistique est facilement explicable par le fait que ces deux groupes primaires forment deux populations nettement distinctes par leur moyenne glycémique (0,96g/l et 1,53g/l). Ainsi que le montre la figure du tableau VIII.

Ces résultats sont en contradiction avec la seule étude de ce genre que nous avons trouvé dans la littérature sous la signature de BAGDADE et COL (5Bis), étude faite à partir de 37 malades seulement. Cet auteur trouvait en effet, une corrélation positive entre A.G.L. et poids chez le diabétique et non chez le sujet à glycorégulation normale où la corrélation était négative (sans toutefois être significative) ; de même, il ne trouvait une corrélation entre A.G.L. et l'aire de la courbe d'H.P.O. que chez les obèses et non chez les maigres, ce qui lui permettait de conclure que l'obésité seule n'élevait pas les acides gras, de même que le diabète. Pour cet auteur, seule l'association de l'obésité et du diabète est un facteur d'élévation des acides gras.

Cette discordance entre notre étude et celle de BAGDADE, résulte à l'évidence du fait que cet auteur trouve des A.G.L. à jeun inférieurs aux normaux chez le diabétique non obèse et chez les obèses non diabétiques. Si dans ce dernier groupe un doute peut encore être entretenu, par contre dans le premier (diabétiques non obèses), ces résultats sont en contradiction totale avec toutes les données, pour une fois convergentes, de la littérature.

Nos résultats tendent donc à prouver que le diabète et l'obésité sont tous deux des facteurs susceptibles d'élever indépendamment l'un de l'autre, les A.G.L. Seule cette conclusion permet d'interpréter correctement les résultats en apparence paradoxaux de notre étude de corrélation. En effet, il est possible de penser que la corrélation entre A.G.L. et poids n'apparaît pas chez le sujet "diabétique" alors qu'elle est manifeste chez le "non diabétique" en dépit d'un poids comparable, parce que dans le groupe "diabétique" le facteur glycorégulation vient interférer avec le poids. De même cette corrélation ne se manifeste ni chez le sujet "maigre", ni chez le sujet "obèse" en raison de la présence dans ces deux groupes d'un certain nombre de sujets diabétiques (moyenne glycémique : 1,40g/l et 1,32g/l).

D'autre part, si la corrélation entre A.G.L. et moyenne glycémique apparaît chez les "maigres" mais pas chez les "obèses", on peut supposer que c'est en raison de l'intervention du facteur poids ; celui-ci a beaucoup plus de chance de se manifester chez les "obèses" dont les poids varient à l'intérieur d'un intervalle plus étendu, que chez les sujets "maigres". De même cette corrélation n'apparaît pas chez les "diabétiques" et chez les "non diabétiques", groupes contenant un bon nombre d'obèses. Chez les "diabétiques" la corrélation avec la moyenne glycémique est vraisemblablement influencée par le poids (il s'en faut de beaucoup que les plus obèses aient la glycorégulation la plus perturbée). Chez les "non diabétiques" l'intervalle des moyennes glycémiques est relativement réduit et le poids peut également intervenir.

Si l'on se fonde uniquement sur les valeurs moyennes à jeun, le fait de constater que l'élévation trouvée chez l'obèse non diabétique est modérée et en tout cas plus faible que celle trouvée chez les diabétiques, laisserait penser que le facteur poids est moins important dans la détermination d'une lipacidémie élevée que le facteur diabète.

Cette hypothèse pourrait également être soutenue par le fait que la corrélation avec le poids chez les "non diabétiques" est moins significative ($r = 0,54$; $p < 0,005$) que la corrélation avec la moyenne glycémique chez les "maigres" ($r = 0,43$; $p < 0,0025$).

En fait, bien que cette hypothèse apparaisse comme la plus probable, il n'est pas possible de la considérer comme établie.

D - SIGNIFICATION -

Les résultats et la discussion qui précèdent, permettent donc d'établir que les A.G.L. à jeun s'élèvent chez les sujets obèses et encore plus chez les sujets diabétiques.

Nos résultats ne permettent pas de préciser le mécanisme de ces augmentations et de discuter de leur signification, d'autant que nous manquons de dosages de l'insulinémie.

Néanmoins les données de la littérature concernant l'insulinémie des obèses et des diabétiques (4,31,58Bis) sont suffisamment précises pour que nous puissions considérer que nos malades ne se comportent pas à cet égard, de façon différente.

Pour la suite de cette discussion nous considérerons donc :

- Que les obèses à glycorégulation normale sont caractérisés par une insulinémie à jeun élevée, une sécrétion exagérée et prolongée sous stimulation glucosée, l'hypérinsulinisme étant réversible après amaigrissement (58Bis).

- Les obèses diabétiques ont aussi un hyperinsulinisme à jeun, une sécrétion retardée, supra-normale et prolongée sous stimulation glucosée ; mais cet hyperinsulinisme se transforme en fait en un hypo-insulinisme lorsque l'on compare ces malades, non pas aux sujets normaux mais aux obèses non diabétiques. L'insulino-sécrétion tend d'ailleurs à diminuer à mesure que s'accroît la sévérité du diabète.
- Chez le diabétique non obèse l'insulino-sécrétion est diminuée, même si un certain nombre de malades peuvent avoir une insulïnémie à jeun normale ou un peu élevée. Là encore l'insulïnémie diminue quand la gravité du diabète augmente.

Le problème essentiel est de savoir si, et dans quelle mesure, l'élévation des A.G.L. constatée dans nos groupes pathologiques est responsable de l'inefficacité périphérique de l'insuline, inefficacité qui se traduit chez l'obèse non diabétique par l'absence d'hypoglycémie et chez les diabétiques où l'insulïnémie est augmentée, normale ou faiblement diminuée, par la présence d'une hyperglycémie.

- 1) - Chez l'obèse à glycorégulation normale un certain nombre de faits biologiques sont à prendre en considération :
 - La sensibilité à l'insuline des adipocytes in vitro est fonction de leur taille et s'améliore après amaigrissement.
 - L'amaigrissement s'accompagne également d'une diminution des A.G.L.

- Au cours de l'hyperglycémie provoquée, la cinétique des acides gras est normale chez l'obèse jusqu'à la troisième heure indiquant qu'une augmentation de l'insuline endogène parvient à freiner la lipolyse basale.
- L'élévation des A.G.L. à jeun qui est d'ailleurs faible, se produit en présence d'une quantité d'insuline qui chez le sujet normal serait largement suffisante pour freiner la lipolyse.

Ces données pourraient s'interpréter de la façon suivante : l'élévation des acides gras serait secondaire à l'élévation de la masse adipeuse dont la lipolyse basale serait mal freinée par les quantités même élevées d'insuline à jeun ; l'élévation des acides gras entraînant alors une inefficacité relative de l'insuline sur la glycémie. Cependant il faut noter que la lipacidémie de ces obèses est très loin de la concentration qui inhibe in vitro la consommation du glucose (26) et que la lipolyse est très bien freinée après une charge en glucose sous l'influence, il est vrai, d'une augmentation importante de l'insulinémie et qu'enfin in vitro, l'adipocyte de l'obèse résiste à l'action de l'insuline indépendamment des acides gras.

Bien que cela ne puisse encore être prouvé, il nous paraît probable que c'est la masse accrue du tissu adipeux lui même qui est responsable de l'hypérinsulinisme et de l'apparente résistance périphérique à l'insuline.

- 2) - Chez l'obèse diabétique l'élévation des acides gras est plus considérable et pourrait se situer dans certains cas, au niveau des concentrations inhibant la glycolyse.

Cependant il existe une carence du moins relative en insuline, si bien que l'on peut appliquer à ces malades le raisonnement tenu pour les obèses non diabétiques. Les troubles de la glycorégulation comme l'hyperlipacidémie sont secondaires à cette carence. D'ailleurs tant que celle-ci est modérée, les quantités d'insuline mobilisées par l'ingestion du glucose, finissent par freiner la lipolyse et ceci, de façon comparable à la freination de la lipolyse sous H.P.O., des sujets normaux ; ce qui nous paraît devoir éliminer une anomalie propre de l'adipocyte au profit d'une inadéquation relative de l'insulinémie par rapport à l'augmentation des réserves adipeuses.

- 3) - Chez le diabétique non obèse les faits de la carence insulinique sont encore plus criants et l'on peut interpréter l'élévation des A.G.L. à jeun, de même que leur retard à la freination sous glucose, comme une carence insulinique absolue ou une anomalie cinétique grossière de l'insulino-sécrétion.

C O N C L U S I O N

Nous avons étudié le taux des A.G.L. à jeun chez 116 sujets répartis comme suit : 11 normaux, 13 obèses à glycorégulation normale, 50 obèses diabétiques, 30 diabétiques non obèses et 12 hypertriglycéridémiques. Pour obtenir des groupes plus importants, nous avons classé ces mêmes malades (les hypertriglycéridémiques exceptés) :

- en fonction du poids :
41 sujets sont "maigres" (les 11 normaux + les 30 diabétiques non obèses), 63 sont "obèses" (les 13 obèses à glycorégulation normale + les 50 obèses diabétiques).
- en fonction de la glycorégulation :
80 sujets sont "diabétiques" (les 50 obèses diabétiques + les 30 diabétiques non obèses), 24 sujets sont des "non diabétiques" (les 11 normaux + les 13 obèses à glycorégulation normale).

Pour chacun de ces groupes nous avons calculé les coefficients de corrélation entre A.G.L. à jeun et poids d'une part et, entre A.G.L. à jeun et moyenne glycémique d'autre part.

Nous avons constaté :

- 1) - que les A.G.L. à jeun sont élevés dans tous les groupes pathologiques y compris celui des obèses à glycorégulation normale, mais à la limite de la signification dans ce cas.
- 2) - Il existe une corrélation positive et significative entre A.G.L. et poids chez les sujets normaux ($r = 0,57$, $p < 0,05$) et chez les sujets "non diabétiques" ($r = 0,54$, $p < 0,005$) alors que cette corrélation manque chez les "maigres", chez les "obèses" et chez les "diabétiques".

Le diabète supprime la corrélation retrouvée entre le poids et les A.G.L.

- 3) - Il existe une corrélation positive et significative entre A.G.L. à jeun et moyenne glycémique chez les sujets "maigres" ($r = 0,43$, $p < 0,0025$) alors qu'elle manque chez les "diabétiques", chez les "non diabétiques" et chez les "obèses".

L'obésité supprime la corrélation qui existe entre A.G.L. et moyenne glycémique.

De ces résultats se dégage la notion que l'obésité et le diabète peuvent, indépendamment l'un et l'autre élever la lipacidémie, le facteur diabète paraissant le plus important ; c'est la raison pour laquelle nous ne trouvons pas de corrélation avec le poids chez les "obèses" (groupe qui contient des diabétiques et que nous ne trouvons pas de corrélation avec la moyenne glycémique chez les "diabétiques" (groupe qui contient des "obèses"))

La signification de ces constatations quant à la physiopathologie du diabète est discutée. Les arguments sont présentés en faveur du rôle de la masse adipeuse comme facteur à la fois d'élévation des acides gras et de résistance à l'insuline.

B I B L I O G R A P H I E

- 1) - AHRENS (E.H. Jr.), HIRSCH (J.), OETTE (K.), FARQUHAR (J.W.) et STEIN (Y.). Carbohydrate-induced and fat induced lipemia. Trans. Ass. Amer. Physicians, 1961, 74, 134.
- 2) - ALBRINK (M.J.) et MAN (E.B.). Effect of carbohydrate ingestion on post prandial lipemia. Amer.J. Dis., 1957, 2,649.
- 3) - ARMSTRONG D. T., STEELE R., ALTZULER N., DUNN A., BISHOP J.S., DEBODO R.C. : Regulation of plasma free fatty acid turnover. Amer. J. Physiol., 1961, 201, 9.
- 4) - BAGDADE J.D., BIERMAN E.L., PORTE D. : The signification of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and non diabetic subjects. J. Clin. Invest., 1967, 46, 1549.
- 5) - BAGDADE (J.D.), PORTE (D.Jr.) et BIERMAN (E.L.). Acute insulin withdrawal and the regulation of plasma triglyceride removal in diabetic subjects. Diabetes, 1968, 17, 127.
- 5Bis) - BAGDADE (J.D.), PORTE (D.) et BIERMAN (E.L.). The interaction of diabets and obesity on the regulation of basal lipolysis in man. J. Clin. Invest. 1968, 47, abst. N° 9 p. 3a.
- 6) - BAILEY (E.), TAYLOR (C.B.) et BARTLEY (W.). Effect of Dietary Carbohydrate on Hepatic Lipogenesis in the rat. Nature, 1968, 217, 471.

- 7) - BAKER (N.), GARFINKEL (A.S.) et SCHOTZ (M.C.). Hepatic triglyceride secretion in relation to lipogenesis and free fatty acid mobilisation in fasted and glucose refed rats. J. Lipid. Res., 1968, 9, 1.
- 8) - BALASSE E. : Métabolisme glucidique et acides gras plasmatiques. In Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, Paris, 1966, Ed. Méd. Flammarion, p 13.
- 9) - BALASSE E., OOMS H.A. : Effet d'une élévation aiguë du taux des acides gras libres sur la tolérance glucidique et la réponse insulinique à l'hyperglycémie chez l'homme normal. Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1968, 13, 62.
- 10) - BOLINGER (R.E.), SHANE (S.R.) et KIRKPATRIK (C.H.). Secondary rise in plasma FFA following glucose load. J. clin. Endoc., 1962, 22, 873.
- 10Bis) - BOUR (H.). Obésité, avant propos. Revue du prat. 1er Nov. 1964, 3433.
- 11) - BROWN J. : Metabolism of free fatty acids in obese humans. Proc. Soc. Exp. Biol., N.Y., 1965, 118, 901.
- 12) - BUTCHER R.W. et SUTHERLAND E.W. : The role of cyclic A.M.P. in the lipolytic and antilipolytic actions of hormones on adipose tissue. Proc. Int. Symposium on Protein and Polypeptide hormones, Liège, 1968. Excerpta Medica, p. 150.
- 13) - CSORBA T.R., MATSUDA L., KALANT N. : Effects of insulin and diabetes on flux rates of plasma glucose and free fatty acids. Canad. Med. Ass. J., 1966, 94, 662.

- 14) - DESCOMPS B., BARJON P., CRASTES de PAULET A. : Le métabolisme et le rôle physiologique des acides gras libres plasmatiques. Path. Biol., 1967, 15, 78.
- 15) - DOLE V.P. : A relation between non esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose. J. Clin. Invest., 1956, 35, 150.
- 16) - DOLE V.P., MEINERTZ H. : Microdetermination of long chain fatty acids in plasma and tissue. J. Biol. Chem., 1960, 235, 2595.
- 17) - DUNCOMBE W.G. : A colorimetric method for the assay of some higher fatty acids in blood and serum. Clin. Chim. Acta, 1964, 9, 122.
- 18) - FELBER J.P., MOODY A.J., VANNOTTI A. : Acides gras et diabète. Helv. Med. Acta, 1968, 415, 323.
- 18Bis) - FREYCHET (P.). L'hyperglycémie provoquée par voie orale. Variations de la glycémie. Rev. du Prat. 25 Oct. 1968, p. 3973.
- 19) - FRIEDBERG (S.J.), KLEIN (R.F.), TROUT (D.L.), BOGDONOFF (M.D.) et ESTES (E.H. Jr.). The incorporation of plasma free fatty acids into plasma triglycerides in man. J. Clin. Invest., 1961, 40, 1846.
- 20) - FROESCH (E.R.). The physiology and pharmacology of Adipose Tissue Lipolysis. Diabetologia, 1967, 3, 475.
- 21) - GORDON (R.S. Jr.) et CHERKES (A.). Unesterified fatty acids in human blood plasma. J. clin. Invest., 1956, 35, 206.

- 22) - GORDON (E.S.). Non esterified fatty acids in the blood of obese and lean subjects. Amer. J. clin. Nutr. 1960, 8, 740.
- 23) - GORDON (E.S.) : New concept of the biochemistry and physiology of obesity. Medical clinics North America, 1964, 48, 1285.
- 24) - GUY-GRAND (B.), BOUR (H.) : Variations des acides gras libres plasmatiques au cours des hyperglycémies provoquées par voie orale. J. Ann. Diabetol. Hôtel-Dieu, Paris, 1968. Ed. Med. Flammarion, p. 319.
- 24Bis) - GUY-GRAND (B.), BOUR (H.) : Etude des acides gras libres et des triglycérides au cours des épreuves de la glycorégulation. Rev. Prat. 25 Oct. 1968. p. 4067.
- 25) - GUY-GRAND (B.), BOUR (H.) : Variations de la triglycémie sous hyperglycémie orale. J. Ann. Diabetol. Hôtel-Dieu, Paris, 1969. Ed. Med. Flammarion. p. 30.
- 25Bis) - GUY-GRAND (B.) : Communications personnelles.
- 26) - HALES (C.N.) et RANDLE (P.J.). Effects of low carbohydrate diets and diabetes mellitus on plasma concentration of glucose tolerance test. Lancet, 1963 (1), 790.
- 27) - HANOUNE (J.), SALTIEL (H.) et GENNES (J.L. de). Métabolisme des acides gras libres. Rev. Prat. (Paris), 1965, 15, 4133.
- 28) - HAVEL (R.J.) : Early effects of fasting and carbo hydrate ingestion on lipids and lipoproteins of serum in man. J. Clin. Invest., 1957, 36, 855.

- 29) - HAVEL (R.J.), NAIMARK (A.) et BORCHGREVINK (C.F.). Turn over rate and oxidation of free fatty acids of blood plasma in man during exercise : studies during continuous infusion of palmitate. J. Clin. Invest., 1963, 42, 1054.
- 30) - HEALD (F.P.), MUELLER (P.S.) et DAUGELA (M.P.). Glucose and free fatty acid metabolism in obese adolescents. Amer. J. clin. Nutr., 1965, 16, 256.
- 31) - KARAM (J.H.), GRODSKY (G.M.) et FORSHAM (P.H.). Excessive insulin response to glucose in obese subjects mesured by immunochemical assay. Diabet, 1963, 12, 197.
- 32) - LEES (R.S.) et FREDRICKSON (D.S.). Carbohydrate induction of hyperlipemia in normal man. Clin. Res. 1965, 13, 327.
- 33) - LEFEBVRE (P.), LUYCKX (A.) : Glucagon et métabolisme du tissu adipeux. Journées Annuelles de Diabétologie Hôtel-Dieu, 1967. Ed. Méd. Flammarion, p. 67.
- 34) - LOWY (C.), BLANCHARD (G.), PHEAR (D.) : Antagonism of insulin by albumin. Lancet, 1961, I 802.
- 35) - MASORO (E.J.), CHAIKOFF (I.L.), CHERNICK (S.S.) et FELTS (J.M.). Previous nutritional state and glucose conversion to fatty acids in liver slices. J. Biol. Chim. 1950, 198, 1123.
- 36) - MIRSKY (I.A.) : Relative effects of insulin, oxytocin and vasopressin on the free fatty acid concentration of the plasma of non diabetic and diabetic dogs. Endocrinology, 1963, 73, 613.

- 37) - MORSE (W.I.), MAHABIR (R.) : Changes in glucose tolerance and plasma FFA after fasting in obesity. Diabetes, 1964, 13, 286.
- 38) - MUELLER (P.S.), EVANS (W.H.) : Responses of plasma glycerol concentrations to epinephrine norepinephrine, glucose, insulin and prolonged fasting in man. J. Lab. Clin. Med., 1963, 61, 953.
- 39) - NAKAMURA (H.), FALUDI (G.), SPITZER (J.J.) : Changes in individual fatty acids during glucose tolerance test. Diabetes, 1967, 16, 175.
- 40) - NESTEL (P.J.), CAROLL (K.F.), SILVERSTEIN (M.S.) : Influence of free fatty acids metabolism on glucose tolerance test. Lancet, 1964, 2, 115.
- 41) - OPIE (L.H.), WALFISH (P.G.) : Plasma free fatty acid concentrations in obesity. New Engl. J. Med., 1963, 268, 757-760.
- 42) - OSTMANN (J.) : Hormones and lipid metabolism of human adipose tissue. Proc. Int. Symposium on protein and polypeptide hormones, Liège, 1968. Excerpta Medica, p. 162.
- 43) - PINTER (E.J.), PATTEE (C.J.). Glucose and serum triglycerides. Lancet. 1967, 2, 1205.
- 44) - RANDLE (P.J.), GARLAND (I.B.), HALES (C.N.) et NEWSHOLME (S.A.). The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbance of diabetes mellitus. Lancet. 1963, (I), 785.

- 45) - REITSMA (W.D.). The relationship between fatty acids and blood sugar in non obese and obese diabetics. Acta med. scand., 1967, 182, 353-361.
- 46) - RENOLD (A.E.) et CAHILL (G.F.). Handbook of physiology : Adipose tissue. Washington (D.C.). 1965, American Physiological Society, ed.
- 47) - RENOLD (A.E.), CROFFORD (C.B.), STAUFFACHER (W.) et JEANRENAUD (B.). Hormonal contro, of adipose tissue metabolism with special reference to the effect of insulin. Diabetologia, 1965, 17, 42.
- 48) - ROMANI (J.D.), BOUTTIER (M.), BERNHEIN (R.), REYES (F.), LOO (H.) et ALBEAUX-FERNET (M.). Les rapports entre l'obésité et la maladie diabétique à propos de 132 observations. Annales Endocrin. Paris. 1967, 28, 401.
- 49) - ROSSELIN (G.), ASSAN (R.) et TCHOBROUTSKY (G.). Variations de l'insulinémie, de l'hormone somatotrope et du glucagon au cours de l'hyperglycémie provoquée par voie digestive. In Journées Annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu, 1968, Paris, 1968, Ed. Méd. Flammarion (à paraître).
- 50) - SCHALCH (D.S.), KIPNIS (D.M.) : Abnormalities in carbohydrate tolerance associated with elevated plasma monesterified fatty acids. J. Clin. Invest. 1965, 44, 2011-2020.
- 51) - SEYFFERT (W.A.), MADISON (L.L.) : Physiologic effect of elevation of plasma free fatty acids on hepatic glucose output, peripheral glucose utilisation, serum insulin and plasma glucagon levels. Diabetes, 1967, 16, 765.

- 52) - SHAFRIR (E.), GUTMAN (A.) : Patterns of decrease of F.F.A. during glucose tolerance test. Diabetes, 1965, 14, 77.
- 53) - SHOCHAT (G.), KESSLER (J.), WILANSKY (D.L.) : Early latent diabetes. New Concept. Metab. Clin. Exp., 1966, 15, 492-501.
- 54) - Statist. Bull. Metrop. Life Insur. Co., 1959, 40, in Documents Geigy, 6^o édition, p. 634.
- 55) - SWYNGHEDAUW (B.), CLAUDE (R.J.), BEAUMONT (J.-L.) : Effets d'injection I.V. de glucose sur la triglycérémie de sujets normaux et de diabétiques. Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1965, 10, 427.
- 56) - SWYNGHEDAUW (B.) : Métabolisme et technique d'exploration des triglycérides circulants. Path. Biol., 1965, 13, 74.
- 57) - TROUT (D.L.), ESTES (E.M.), FRIEDBERG (S.J.) : Titration of F.F.A. of plasma : a study of current methods and a new modification. J. Lipid. Res., 1960, I, 199.
- 58) - VAGUE (Ph.), SCORNAVACHI (J.C.), ROUVIER LEROY (C.) : Variations des acides gras libres plasmatiques après administration orale de glucose chez les obèses.
- 58Bis) - VAGUE (Ph.), BOEUF (G.), DEPIEDS (R.) et VAGUE (J.). Plasma Insulin levels in human obesity. In J. VAGUE, Physiopathology of Adipose Tissue, Amsterdam, 1969, p. 203. Excerpta Medica Foundation, ed.
- 59) - VALLANCE-OWEN (J.), LILLEY (M.D.) : The insulin antagonist associated with plasma albumin. Lancet, 1961, 1, 804.

- 60) - VAN HANDEL (E.) et ZILVERSMIT (D.B.), Micromethod for the direct determination of triglycerides. J. Lab. Clin. Med., 1957, 50, 152.
- 61) - WAREMBOURG (H.), BISERTE (G.), JAILLARD (J.) et SEZILLE (G.). Les variations des acides gras libres dans le diabète. Rev. Franç. Etud. clin. biol., 1964, 9, 956.
- 62) - WAREMBOURG (H.), BISERTE (G.), JAILLARD (J.), GUIDOLLET-THEVENOT (J.), SEZILLE (G.) et BERTRAND (M.). Les acides gras non estérifiés dans le diabète : étude comparée des méthodes de dosage titrimétrique et colorimétrique. Clin. chim. Acta, 1966, 14, 710.
- 63) - YALOW (R.S.) et BERSON (S.A.). Plasma insulin concentration in non diabetic and early diabetic subjects ; determination by a new sensitive immunoassay technique. Diabetes, 1960, 9, 254.
- 64) - YALOW (R.S.), GLICK (S.M.), ROTH (S.), BERSON (S.A.). Plasma insulin and growth hormone levels in obesity and diabetes. In adipose tissue metabolism and obesity. Ann. Ny. Se, 1965, 131, 3570.
- 65) - ZAHND (G.R.). Etudes sur la signification des A.G.L. plasmatiques dans la définition du diabète latent. Helv. med. Acta, 1964, 31, 154.
- 66) - ZAKIM (D.), PARDINI (R.S.), HERMAN (R.H.) et SAUBERLICH (H.E.). Mechanism for the differential effects of high carbohydrate diets on lipogenesis in rat liver. Biochem. Biophys. Acta, 1967, 144, 242.

Vu, le Président de Thèse

Professeur BOUR

Vu, le Doyen Honoraire
Administrateur Provisoire
de la Faculté de Médecine

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

